



Available online at BIOMA: Jurnal Ilmiah Biologi
 Website: <http://journal.upgris.ac.id/index.php/bioma/index>
BIOMA: Jurnal Ilmiah Biologi, 10(1), April 2021, 44-54
 DOI: <https://doi.org/10.26877/bioma.v10i1.6555>

EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SENGGANI (*Melastoma candidum* D. Don.) TERHADAP DIAMETER LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Sussana Halim¹, Hariyanto Halim², I Nyoman Ehrich Lister³, Saipul Sihotang⁴, Ali Napiah Nasution⁵, Ermi Girsang^{5*}

^{1,2,5,6}Program Studi Sains Biomedis, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Prima Indonesia
 Jl. Belanga No. 1 Medan, Sumatera Utara

^{3,4}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia
 Jl. Belanga No. 1 Medan, Sumatera Utara

*Corresponding author: ermigirsang@unprimdn.ac.id

Naskah diterima: 21 Agustus 2020; Direvisi: 2 Februari 2021; Disetujui: 8 Februari 2021

ABSTRAK

Daun senggani (*Melastoma candidum* D. Don.) mengandung flavonoid, triterpenoid, tanin, saponin, steroid, glikosida, dan fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan bersifat antifungi, antivirus dan antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun senggani (*M. candidum* D. Don.) yang memberikan efektivitas terbaik terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hasil ekstraksi daun senggani diformulasikan dalam bentuk salep dengan konsentrasi 1%, 3%, 5%, dan 10%. Hasil data rata-rata persentase kesembuhan luka yang terlihat dari diameter luka diuji secara statistik menggunakan SPSS versi 23. Hasil analisis pada hari ke-5 menunjukkan salep ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don.) konsentrasi 10% memiliki efektivitas penyembuhan luka yaitu sekitar 2,96 mm ($p > 0,05$). Hasil skrining fitokimia daun senggani menunjukkan adanya senyawa metabolit sekunder seperti tanin, saponin, flavonoid, steroid/triterpene, dan glikosida.

Kata kunci: ekstrak; gel; luka gigi; *Melastoma candidum* D. Don.

ABSTRACT

The effectiveness of senggani (Melastoma candidum D. Don.) leaves ethanolic gel extract on wound diameter after tooth extraction in Rattus norvegicus.

Senggani (Melastoma candidum D. Don.) contains flavonoid, triterpenoid, tanin, saponin, steroid, glycoside, and phenolic compound which use as antioxidant, antiinflammation, antifungus, antivirus, and antibacteria. This study aims to determine the concentration of senggani (M. candidum D. Don.) leaves extract which gives the best effectiveness on wound healing after tooth extraction in Rattus norvegicus. The results of senggani (M. candidum D. Don.) leaves extraction was formulated in the form of ointments with concentrations of 1%, 3%, 5%, and 10%. The results of the average data on the percentage of wound healing visible from the diameter of the wound were statistically tested using SPSS version 23. The results of the analysis on the day 5 showed the ointment of 10% ethanolic extract of

senggani (M. candidum D. Don.) leaves had an effective wound healing of about 2.96 mm ($p > 0.05$). Furthermore, the results of phytochemical screening are secondary metabolites such as tanins, saponins, flavonoids, stereroids/triterpene and glycosides.

Keywords: *extract; gel; tooth wounds; Melastoma candidum D. Don.*

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan proses pengambilan gigi dari *prossus alveolaris*. Tindakan pencabutan gigi dapat mengakibatkan kerusakan jaringan lunak maupun jaringan keras. Jaringan lunak *epitel gingiva* yang rusak akibat proses pencabutan gigi akan mengalami proses penyembuhan yang disebut dengan re-epitelisasi. Re-epitelisasi sebagai parameter penyembuhan luka merupakan komponen yang penting pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi

Proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat dibagi dalam tiga fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Nanci *et al.*, 2013). Sesuai dengan prinsip penanganan dalam penyembuhan luka antara lain mencegah infeksi sekunder, memacu pembentukan jaringan kolagen dan mengupayakan agar sisa-sisa sel epitel dapat berkembang sehingga dapat menutup permukaan luka (Li *et al.*, 2011). Tindakan yang dapat dilakukan pada luka pencabutan gigi adalah dengan memberikan terapi lokal dengan tujuan untuk mendapatkan kesembuhan secepat mungkin. Hal ini dipengaruhi dari zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan. Jika obat tersebut mempunyai kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang lebih cepat pertumbuhan sel-sel baru pada kulit, maka proses penyembuhan lukanya pun akan cepat (Kusumowati *et al.*, 2014)

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kebudayaan dan keanekaragaman suku dan bangsanya termasuk dalam hal obat tradisional. Daun senggani (*M. candidum D. Don*) merupakan tanaman obat yang tumbuh di dataran rendah maupun tinggi. Tanaman ini sangat melimpah di Sumatera Utara dan digunakan masyarakat sebagai tanaman obat penyembuh luka.

Hasil penelitian Luliana *et al.*, (2016) menyatakan bahwa daun senggani (*M. candidum D. Don*) mengandung senyawa aktif flavonoid, triterpenoid, tanin, saponin, steroid, glikosida, dan fenolik. Senyawa aktif tersebut berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi dan bersifat antifungi, serta tanin yang dapat

menunjukkan antifitas antivirus dan antibakteri (Pastar *et al.*, 2015). Hal tersebut juga disampaikan oleh Joffry *et al.* (2021) bahwa ekstrak daun (*M. candidum* D. Don) senggani memiliki manfaat dalam proses penyembuhan luka terutama untuk meningkatkan jumlah fibroblas dan serat kolagen.

Senyawa flavonoid pada daun senggani (*M. candidum* D. Don) berperan pada fase proliferasi sel dengan meningkatkan proses mitogenesis, interaksi sel serta adesi molekul selama proses penyembuhan luka (Mappa, 2013; Helmidamora *et al.*, 2018). Berdasarkan hal tersebut, daun senggani (*M. candidum* D. Don) dinilai sangat berpotensi untuk diformulasikan menjadi sediaan topikal. Salah satu bentuk sediaan yang efektif untuk terapi topikal adalah gel.

Gel biasanya diaplikasikan pada membran mukosa yang terluka atau jaringan dengan luka bakar. Gel lebih disukai karena pada pemakaiannya meninggalkan lapisan tembus pandang, elastik, pelepasan obatnya baik dan penampilan sediaan yang menarik. Selain itu, karena kandungan air yang tinggi sehingga memberikan efek yang mendinginkan bagi mukosa atau kulit serta mengurangi iritasi.

Penelitian terhadap uji efektifitas gel ekstrak daun senggani (*M. candidum* D. Don) terhadap penyembuhan luka soket pasca pencabutan gigi penting untuk dilakukan, berdasarkan uraian sebelumnya. Hal tersebut digunakan untuk membuktikan efektivitas daun senggani (*M. candidum* D. Don), sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

MATERIAL DAN METODE

Subjek Penelitian

Penyembuhan luka soket pasca pencabutan gigi pada *R. norvegicus* untuk membuktikan efektivitas ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don).

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan diantaranya alat-alat gelas, timbangan analitik, batang pengaduk, kertas saring, autoklaf, hot plate, oven, cawan petri, pipet tetes, jarum inokulasi, bunsen, botol kaca, jangka sorong, dan spektrofotometer.

Bahan yang digunakan diantaranya *R. norvegicus*, etanol 80 %, asam klorida pekat, HCl 2 N, asam asetat anhidrat, asam sulfat pekat, besi (III) klorida, etanol,

eter minyak tanah, etil asetat, aquades, isopropanol, kloroform, metanol, serbuk magnesium, timbal (II) asetat, pereaksi Mayer, pereaksi Bouchardat, pereaksi Dragendorff, pereaksi Molisch, toluen (PA), nipagin, propilen glikol 15 %, gliserin, karbopol 2%, TEA (Trietanolamin) 4 %, ketamin 100 mg / 1ml, Aloclair®Plus Gel, alkohol 70 %, 80 %, 95 %, 100 %, xylol, parafin, Meyer Egg albumin, HE (Hematoksilin Eosin), etellan.

Prosedur Penelitian

Rattus norvegicus diperoleh dari Laboratorium Farmasi Universitas Sumatera Utara diaklimatisasi selama satu minggu dengan suhu ruangan (22-25°C), di bawah siklus 12 jam terang/gelap, diberi makan pelet dan air minum keran *ad libitum*. Hal ini agar didapat keseragaman untuk mengontrol hewan coba.

Pembuatan simplisia daun senggani (M. candidum D. Don)

Daun senggani (*M. candidum* D. Don) sebanyak 2 kg disortasi basah agar terhindar dari kontaminan kemudian dicuci di bawah air mengalir. Daun senggani (*M. candidum* D. Don) dikeringanginkan selama 21 hari sampai kering, selanjutnya dicacah halus dan diayak dengan *mesh* no. 40 (BPOM, 2013).

Pembuatan ekstrak etanol daun senggani (M. candidum D. Don)

Metode ekstraksi dengan maserasi menggunakan pelarut etanol (Qin dan Sihotang, 2020). Simplisia sebanyak 200 g direndam dengan 1,5 L etanol selama 5 hari dan sesekali diaduk, selanjutnya disaring. Ampas direndam dengan 1,5 L etanol selama 2 hari dengan sesekali diaduk, kemudian disaring. Maserat digabung, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai didapat ekstraknya.

Skrining fitokimia

Skrining fitokimia mengacu pada metode Soemari *et al.* (2016) terhadap serbuk simplisia dan ekstrak meliputi pemeriksaan senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, triterpenoid/steroid, dan glikosida.

Pembuatan gel ekstrak daun senggani (EDS)

Proses pembuatan gel ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don) menggunakan teknik maserasi dengan formula komposisi berupa karbopol, nipagin, gliserin, TEA, propilen glikol, aquades, dan ekstrak (**Tabel 1**). Karbopol dikembangkan dengan sebagian aquades yang dipanaskan. Karbopol tersebut

kemudian didiamkan di dalam lumpang selama 15 menit, lumpang dimasukkan ke wadah yang berisi air panas untuk membantu proses pembentukan kekentalan gel.

Karbopol ditambahkan gliserin, digerus, lalu tambahkan air, dan digerus lagi (massa 1). Massa 2 dibentuk dari propilen glikol yang ditambahkan sisa air, lalu tambahkan nipagin, setelah itu dipanaskan. Massa 1 dicampurkan dengan massa 2, lalu trietanolamin (TEA) dimasukkan tetes demi tetes ke dalam campuran tersebut, sampai terbentuk massa gel dan diaduk hingga homogen. Sisa aquades ditambahkan hingga membentuk massa gel yang homogen. Sedikit basis gel ditambahkan ke dalam lumpang, kemudian ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don) ditambahkan dan digerus hingga homogen (Fuadi *et al.*, 2015).

Tabel 1. Komposisi formula gel ekstrak daun senggani (EDS)

No	Bahan Gel	EDS 1 %	EDS 5 %	EDS10 %
1	Karbopol	2 g	2 g	2 g
2.	Nipagin	0,2 g	0,2 g	0,2 g
3	Gliserin	1 g	1 g	1 g
4.	TEA	2 g	2 g	2 g
5.	Propilen glikol	6 g	6 g	6 g
6	Aquades	87,8	83,8	78,8
7	Ekstrak etanol daun senggani	1 g	5 g	10 g

Pengujian sediaan gel EDS terhadap penyembuhan luka soket

Pengujian dilakukan dengan *R. norvegicus* galur Wistar jantan sebanyak 25 ekor dengan berat badan sekitar 150- 200 mg untuk uji *in vivo*. *Rattus norvegicus* galur Wistar jantan dibagi dalam 5 kelompok dengan masing-masing 5 ulangan.

Kontrol negatif : tanpa perlakuan pengobatan

Kontrol positif : Aloclair® Plus Gel

Dosis 1 : konsentrasi gel EDS 1%

Dosis 2 : konsentrasi gel EDS 5%

Dosis 3 : konsentrasi gel EDS 10%

Pemberian anestesi secara *intra peritoneal* (IP) menggunakan ketamin 100 mg/1 ml, dengan dosis 20-40 mg/kg berat badan. Injeksi secara *intra peritoneal* dilakukan dengan cara disuntikkan pada 2/3 *posterior* dari perut. Sebaiknya

mencoba untuk menghindari sisi kiri pada hewan pengerat karena adanya cecum. Setelah jarum dimasukkan, kemudian dilakukan aspirasi. Jika ada sesuatu yang terhisap, kemungkinan terkena *viscera*. Jika jarum sudah ditempatkan dengan benar, obat dapat disuntikkan.

R. norvegicus galur Wistar jantan akan tertidur selama kurang lebih 3 menit setelah injeksi dan akan kembali sadar selama kurang lebih 1 jam. Hal tersebut beragam pada setiap individu. Setelah tertidur, kemudian dilakukan pencabutan pada gigi *insisivus* kiri rahang bawah menggunakan ekskavator tajam dan tang cabut *decidui* yang ditempatkan di *sulkus gingival*. Gigi digerakkan ke arah *labial lingual* selama beberapa kali, lalu dirotasi atau diputar dalam sumbunya dan tang cabut *decidui* ditarik ketika jaringan periodontalnya sudah terlepas seluruhnya dengan gerakan searah dan berhati-hati untuk menghindari fraktur akar dan gigi tercabut sempurna, kemudian soket gigi diirigasi dengan larutan aquades steril.

Proses selanjutnya, tiap kelompok diberi perlakuan dengan aquades, Aloclair® Plus Gel, gel ekstrak daun senggani (EDS) konsentrasi 1%, 5%, 10% sebanyak 2 kali sehari dengan frekuensi 12 kali perlakuan. Pada *R. norvegicus* galur Wistar jantan dilakukan pengukuran diameter luka dengan jangka sorong di hari I, III, V, dan VII. Untuk kedalaman luka dengan *probe* UNC 15 di hari I, III, V, VII dan diamati setiap hari soket selama 7 hari. Pengukuran melakukan pemantauan terhadap kelompok perlakuan gel ekstrak daun senggani (EDS) konsentrasi 1%, 5%, 10%, kelompok kontrol positif (Aloclair® Plus Gel) dan kelompok kontrol negatif dengan kriteria klinisnya setiap hari sampai luka pada soket menutup.

Analisis dan Interpretasi Data

Data dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Test* yaitu perbandingan antara uji *Least Significant Difference test* (LSD) dan *Tukey's HSD (Honestly Significant Difference)* dengan *SPSS (Statistical Product Services Solution)* Versi 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil skrining fitokimia

Daun senggani (*M. candidum* D. Don.) mengandung senyawa metabolit sekunder yang potensial sebagai obat inflamasi. Hasil uji fitokimia memperlihatkan bahwa ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don.) mengandung senyawa tanin, saponin, flavonoid, steroid/triterpen, dan glikosida.

Tabel 2 merupakan hasil skrining fitokimia pada daun senggani (*M. candidum* D. Don.). Tujuan dari skrining tersebut untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder pada daun senggani (*M. candidum* D. Don.). Hasil ini menunjukkan adanya senyawa metabolit sekunder seperti tanin, saponin, flavonoid, steroid/triterpen, dan glikosida. Senyawa-senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid dan saponin memiliki potensi sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan bersifat antifungi (Pastar *et al.*, 2015; Helmidamora *et al.*, 2018), bahan antimikroba (Qin & Sihotang, 2020).

Pada **Tabel 2** menunjukkan adanya pengaruh signifikan pemberian gel ekstrak daun senggani (EDS) terhadap luka pasca pencabutan gigi *R. norvegicus* Wistar jantan. Perlakuan dosis gel EDS 10% merupakan perlakuan terbaik dalam penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan diameter luka yaitu 2,96 mm pada hari ke 5, diikuti dengan perlakuan dosis gel EDS 5% dan 1% dengan diameter luka yaitu 3,76 mm dan 4,32 mm. Hal ini mengindikasikan bahwa gel ekstrak daun senggani (EDS) berpotensi sebagai obat penyembuh luka pasca pencabutan gigi. Senyawa metabolit sekunder pada daun senggani (*M. candidum* D. Don.) berperan dalam merangsang penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis pada diameter luka pasca pencabutan gigi *R. norvegicus* Wistar jantan. Uji yang digunakan yaitu uji parametrik dengan menggunakan uji *One Way Anova*. Syarat dapat dilakukannya uji parametrik *One Way Anova* yaitu data harus terdistribusi normal dan varian data harus homogen. Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene's test*. Hasil uji normalitas dari data yang telah dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 23 secara keseluruhan diketahui data terdistribusi normal yang dianalisis dengan uji *Shapiro wilk* (jumlah sampel <50). Hasil uji Shapiro wilk menunjukkan bahwa p-value dari masing-masing kelompok >0,05.

Tabel 2. Skrining fitokimia daun senggani (*M. candidum* D. Don.)

No.	Skrining	Pereaksi	Pengamatan		Hasil
			Sebelum	Sesudah	
1	Tanin	FeCl ₃ 1 %	Hijau	Hijau Kehitaman	+
2	Saponin	Air Suling	Hijau	Busa Berbuih	+
3	Flavonoid	HCl p, Mg	Hijau	Merah Jingga	+
4	Steroid/ Triterpen	Kloroform, asam asetat anhidrat, H ₂ SO ₄ p	Hijau	Terbentuk cincin	+
5	Glikosida	Etanol 96% asam asetat anhidrat, H ₂ SO ₄ p	Hijau	Ada cincin ungu	+
6	Alkaloid	HCl 2N, air suling, Dragendroff	Hijau	Tidak terbentuk endapan coklat kemerahan	-
		HCl 2N, air suling, Wagner	Hijau	Tidak terbentuk endapan coklat kemerahan	-
		HCl 2N, air suling, Meyer	Hijau	Tidak terbentuk endapan putih	-

Keterangan : (+): ada
(-) : tidak ada

Tabel 3. Diameter luka pencabutan gigi pada *R. norvegicus* Wistar jantan dengan perlakuan gel ekstrak daun senggani (EDS)

Perlakuan	Hari 1	Hari 5
Kontrol (-)	4,35±0,25 ^a	3,90±0,26 ^{bc}
Kontrol (+)	4,77±1,12 ^{ab}	3,05±0,44 ^b
Dosis gel EDS 1%	5,90±0,59 ^b	4,32 ±0,44 ^c
Dosis gel EDS 5%	5,85±1,31 ^b	3,76 ±0,79 ^{bc}
Dosis gel EDS 10%	4,80±0,86 ^{ab}	2,96±0,29 ^a

Keterangan: huruf yang berbeda pada baris menunjukkan beda nyata pada taraf $P \leq 0.05$ pada analisis DNMR

Hasil uji LSD (*Least Significant Difference*) yang terlihat pada **Tabel 3** menunjukkan antara kelompok perlakuan dosis gel ekstrak daun senggani (EDS) 10% dengan kontrol positif menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada hari 1 dan 5 pasca pencabutan. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan gel ekstrak daun senggani (EDS) 10% memiliki pengaruh re-epitelisasi luka pasca pencabutan

gigi. Perbedaan tersebut dikarenakan daun senggani (*M. candidum* D. Don.) memiliki berbagai kandungan zat aktif yang mampu mempengaruhi re-epitelisasi. Kandungan zat aktif yang terdapat pada daun senggani (*M. candidum* D. Don.) hasil skrining fitokimia diantaranya tanin, saponin, flavonoid, steroid/triterpen, dan glikosida. Kandungan flavonoid dan saponin mampu mengaktifkan TGF- β . TGF- β merupakan salah satu *growth factor* yang mampu meningkatkan proses migrasi dan proliferasi (Pastar *et al.*, 2015). Kandungan flavonoid dan tanin juga memiliki sifat antioksidan. Antioksidan mampu mengikat radikal bebas yang tidak stabil sehingga mencegah kerusakan membran sel. Membran sel yang terbentuk dengan baik akan mempercepat proses proliferasi (Izzati, 2015; Wandu, 2015; Helmidamora *et al.*, 2018).

Gel ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don.) merupakan salah satu terapi yang memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan Alocclair®Plus Gel terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus. Hal ini dikarenakan beberapa senyawa yang terdapat di dalam ekstrak etanol daun senggani (*M. candidum* D. Don.) mempunyai kemampuan dalam mempercepat regenerasi jaringan, re-epitelisasi, merangsang fibroblas dan pembentukan kolagen pada kulit yang terkena luka bakar serta memiliki efek antimikroba yang akan menekan mikroorganisme yang bisa memperlambat penyembuhan luka.

KESIMPULAN

Dosis gel ekstrak daun senggani (EDS) 10% merupakan perlakuan terbaik dalam merangsang proliferasi sel dan diferensiasi sel yg terlihat pada diameter luka pada hari ke 5 yaitu 2,96 mm ($P>0,05$). Penutupan luka pencabutan gigi dengan perlakuan gel EDS 10% secara signifikan lebih besar dibanding kontrol positif. Hasil tersebut didukung dengan adanya kandungan tanin, saponin, flavonoid, steroid/triterpen, dan glikosida pada daun senggani (*M. candidum* D. Don.) yang juga bersifat sebagai antimikrobia.

DAFTAR PUSTAKA

Hermidanora, R., Eka, S., Triswanto, S., & Yulia, S. (2018). Aktivitas salep ekstrak aktivitas salep ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) untuk luka bakar. *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research*, 2(2), 81-89.

- Izzati, U. Z. (2015). Efektivitas penyembuhan luka bakar salep ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) pada tikus (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1), 1-19. <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmfarmasi/article/view/11025>
- Joffry, S. M., Yob, N. J., & Rofiee, M. S. (2012). *Melastoma malabathricum* (L.) smith ethnomedicinal uses, chemical constituents, and pharmacological properties: A review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1-48. <https://doi.org/10.1155/2012/258434>
- Mappa T, Edy, J. H., & Kojong, N. (2013). Formulasi gel ekstrak daun sasaladahan (*Peperomia pellucida* (L.) H.B.K) dan uji efektifitasnya terhadap luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2(2), 49-55. <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.1606>
- Nanci, A., Cate, A. R. & Ten. (2013). *Ten Cate's oral histology: Development, structure, and function*. 8th ed. St. Louis. Elsevier.
- Li, K., Diao, Y., & Zhang, H. (2011). Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 11(86), 1-9. <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1472-6882-11-86.pdf>
- Pastar, I., Stojadinovic, O., & Yin, N. C. (2014). Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in Wound Care*, 3(7), 445–464. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>
- Qin, S. & Sihotang, S. (2020). Efektivitas ekstrak daun alpukat (*Persea Americana* Mill.) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Pityrosporum ovale*. *Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medis)*, 3(2), 75-81. <http://www.ojsfkuisu.com/index.php/stm/article/view/51/35>
- Soemari, Y. B., Sapri, & Maghfiroh, F. (2016). Uji aktifitas ekstrak etanol 70 % daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) terhadap penghambatan pertumbuhan koloni bakteri pada daging sapi. *Media Sains*, 9(1), 1-9. <https://lldikti11.ristekdikti.go.id/jurnal/d32469de-3092-11e8-9030-54271eb90d3b>
- Wandi, R. (2015). Efektivitas gel combustio derajat II ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1), 1-24. <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmfarmasi/article/view/12406>